

УДК:[616-005.1- 08:616.12- 008.331.1]:615.22

ДИНАМИКА РЕОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И НАРУШЕНИЕМ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ, ПРИНИМАЮЩИХ ТРАНДОЛАПРИЛ

Медведев И.Н., Гамолина О.В.

Курский институт социального образования (филиал) РГСУ, e-mail: kiso@046.ru

Цель работы – исследовать возможность коррекции нарушений реологических свойств эритроцитов у больных АГ с НТГ с помощью длительного приема ингибитора АПФ трандолаприла.

Установлено, что применение трандолаприла у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе в течение 52 недель улучшает биохимические особенности плазмы и эритроцитов пациентов. Прием трандолаприла лицами с АГ и НТГ уменьшает деформируемость эритроцитов и снижает их способность к агрегации, не позволяя приближаться к значениям контроля.

Ключевые слова: реологические свойства эритроцитов, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, трандолаприл

Движение крови по сосудистому руслу во многом обуславливается особенностями эритроцитов, формирующимися под действием обменных и гемодинамических условий, существующих в организме и определяющих способность их к деформации и агрегации. Особенно существенно эти свойства эритроцитов определяют гемодинамику в микроциркуляторном русле, обуславливая доставку необходимого количества кислорода к тканям [4]. Развитие внутрисосудистого тромбообразования является одним из наиболее грозных осложнений все более распространяющейся в цивилизованных странах артериальной гипертензии (АГ) [3], риск которого повышается при наличии инсулинорезистентности и связанном с ним нарушении толерантности к глюкозе (НТГ) [7, 9].

Серьезный вклад в тромбообразование у больных АГ с НТГ вносят ухудшение реологических свойств эритроцитов. В то же время нельзя считать до конца изученным состояние функциональной активности эритроцитов у данной категории пациентов [9].

Учитывая распространенность АГ с НТГ и необходимость длительного приема пациентами гипотензивных средств [3], становится очевидной необходимость оценки влияния на реологические свойства крови наиболее показанных им ингибиторов АПФ, и в частности, достаточно часто применяемого из них трандолаприла.

Цель работы – исследовать возможность коррекции нарушений реологических свойств эритроцитов у больных АГ с НТГ

с помощью длительного приема ингибитора АПФ трандолаприла.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 38 больных АГ 1-2 степени с НТГ, риск 3 (критерии ДАГЗ (2008), среднего возраста (48,2±2,6 года). Группу контроля составили 27 здоровых людей аналогичного возраста.

Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме оценивали по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК) – активных продуктов набором фирмы «Агат-Мед» и ацилгидроперекисей (АГП) (Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., 1983). Для оценки антиокислительного потенциала жидкой части крови определяли ее антиокислительную активность по Волчегорскому И.А. и соавт. (2000).

В отмытых и ресуспендированных эритроцитах количественно оценены уровни холестерина (ХС) энзиматическим колориметрическим методом набором «Витал Диагностикум» и общих фосфолипидов (ОФЛ) по содержанию в них фосфора (Колб В.Г., 1982) с последующим расчетом отношения ХС/ОФЛ.

Состояние внутриэритроцитарного ПОЛ определяли по концентрации малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты в отмытых и ресуспендированных эритроцитах на основе принципа метода Shmith J.B. et al. (1976) в модификации Кубатиева А.А., Андреева С.В. (1979) и со-

держанию ацилгидроперекисей (Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., 1983). Активность внутриэритроцитарных антиоксидантных ферментов устанавливали для каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) (Чевари С. и др., 1991).

Оценивая количественно содержание и соотношение патологических и нормальных форм эритроцитов с использованием световой фазово-контрастной микроскопии клеток, производили расчет индекса трансформации (ИТ), индекса обратимой трансформации (ИОТ), индекса необратимой трансформации (ИНОТ), индекса обратимости (ИО) (Назаров С.Б., 1995).

Агрегацию эритроцитов определяли с помощью светового микроскопа путем подсчета в камере Горяева количества агрегатов эритроцитов, числа агрегированных и неагрегированных эритроцитов во взвеси отмытых эритроцитов в плазме крови. Производилось вычисление среднего размера агрегата (СРА), показателя агрегации (ПА), процента неагрегированных эритроцитов (ПНА). В качестве показателя деформируемости эритроцитов использовался индекс ригидности (ИР) (Назаров С.Б., 1995).

С целью коррекции артериального давления всем больным назначался препарат трандолаприл (гоптен[®], производства «KNOLL» Германия) в дозе 2,0 мг 1 раз в сутки. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 4, 12 и 52 недели терапии. Ста-

тистическая обработка полученных результатов велась с использованием t-критерия Стьюдента [10].

Результаты исследования

Проведение больным 52-недельной гипотензивной терапии не сопровождалось побочными эффектами. Исходные цифры артериального давления у пациентов составляли: систолическое – $175,8 \pm 3,8$ мм.рт.ст, диастолическое – $99,5 \pm 2,6$ мм.рт.ст. Через 2,5–3 недели лечения артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое – $133,8 \pm 3,6$ мм.рт.ст., диастолическое – $88,0 \pm 2,0$ мм.рт.ст., сохраняясь на данном уровне до конца наблюдения.

У больных, принимавших трандолаприл, не было выявлено достоверной динамики липидного состава эритроцитов. Так, на фоне 4-недельного курса лечения трандолаприлом содержание ХС в мембранах красных кровяных телец было зарегистрировано на уровне $1,25 \pm 0,011$ мкмоль/ 10^{12} эр., а ОФЛ составило $0,62 \pm 0,022$ мкмоль/ 10^{12} эр. при градиенте ХС/ОФЛ их мембран $2,02 \pm 0,015$, что практически соответствовало исходным значениям.

Через 12 недель терапии трандолаприлом содержание ОФЛ в мембранах эритроцитов достоверно не изменилось. Динамика соотношения ХС/ОФЛ эритроцитов, составившего к концу 12 недели терапии – $1,89 \pm 0,018$, оказалась недостоверной. Дальнейший прием препарата не вызвал у больных к году наблюдения достоверной дина-

мики липидного градиента мембран эритроцитов.

Таким образом, 52-недельное применение трандолаприла у больных АГ с НТГ не оказывает влияния на уровень ХС и ОФЛ в мембранах эритроцитов.

Применение трандолаприла оказывало позитивное влияние на активированное внутриэритроцитарное ПОЛ, повышая исходно пониженную антиоксидантную защиту красных кровяных телец у больных АГ с НТГ (каталаза $7650,0 \pm 11,7$ МЕ/ 10^{12} эр., СОД $1620,0 \pm 2,02$ МЕ/ 10^{12} эр.). Так, через 4 нед. лечения отмечено небольшое усиление активности каталазы и СОД эритроцитов, способствуя незначительному снижению содержания в них АГП с $4,48 \pm 0,15$ $D_{233}/10^{12}$ эр. до $4,44 \pm 0,18$ $D_{233}/10^{12}$ эр.). Базальный уровень МДА в красных кровяных тельцах также изменился незначительно (с $1,67 \pm 0,17$ нмоль/ 10^{12} эр. до $1,60 \pm 0,24$ нмоль/ 10^{12} эр.).

Дальнейшее лечение больных трандолаприлом позволило достичь дополнительной положительной динамики активности каталазы ($7950,0 \pm 17,5$ МЕ/ 10^{12} эр.) и СОД ($1730,0 \pm 9,30$ МЕ/ 10^{12} эр.), обеспечивающей понижение ПОЛ в эритроцитах.

Так, через 12 нед. приема больными трандолаприла содержание первичных продуктов ПОЛ – АГП достигло $4,35 \pm 0,22$ $D_{233}/10^9$ эр., а вторичных – базальный МДА – $1,53 \pm 0,17$ нмоль/ 10^9 эр. Продолжение приема пациентами трандолапри-

ла достоверно не повлияло на уровень ПОЛ и антиоксидантной защиты эритроцитов к году наблюдения.

Таким образом, 52-недельный прием трандолаприла больными АГ с НТГ ослабляет активность ПОЛ эритроцитов благодаря усилению в них ферментов антиокисления, не позволяя приблизить их к уровню контроля.

У больных АГ с НТГ на фоне приема ими трандолаприла отмечено постепенное нарастание в потоке крови уровня дисконидных форм эритроцитов, достигшее уровня достоверности к 12 нед. лечения с даль-

нейшей небольшой позитивной тенденцией до года лечения (табл. 1). У пациентов в течение первых 12 нед. терапии отмечено также понижение суммарного количества обратимо и необратимо измененных форм эритроцитов ($p < 0,05$), дополнительно незначительно понижающихся к 1 году наблюдения. Суммарное их уменьшение в течение 52 нед. приема препарата составляло 22,8% и 25,7% соответственно, сопровождаясь постепенным уменьшением ИТ с $0,42 \pm 0,21$ перед началом терапии до $0,32 \pm 0,12$ ($p < 0,01$) к 12 нед. и легкой дальнейшей тенденцией к уменьшению до года наблюдения.

Таблица 1
Цитоархитектоника эритроцитов у больных на фоне лечения трандолаприлом

Показатели	Трандолаприл, n=38, M±m				Контроль, n=27, M±m
	исход	4 нед.	12 нед.	52 нед.	
Дискоциты, %	70,6±0,37	73,6±0,25	75,2±0,33 $p < 0,05$	77,5±0,18	82,4±0,30 $p1 < 0,01$
Обратимо изм. эритроциты, %	17,2±0,30	16,0±0,20	14,1±0,16 $p < 0,05$	14,0±0,31	11,2±0,21 $p1 < 0,01$
Необратимо изм. эритроциты, %	12,2±0,26	11,3±0,17	10,1±0,18 $p < 0,05$	9,7±0,32	6,4±0,12 $p1 < 0,01$
Индекс трансформации	0,42±0,021	0,37±0,014	0,32±0,012 $p < 0,05$	0,30±0,016	0,21±0,010 $p1 < 0,01$
Индекс обратимой трансформации	0,24±0,011	0,21±0,040	0,18±0,012 $p < 0,05$	0,18±0,017	0,13±0,004 $p1 < 0,01$
Индекс необратимой трансформации	0,17±0,004	0,15±0,002	0,13±0,006 $p < 0,05$	0,12±0,016	0,08±0,005 $p1 < 0,01$
Индекс обратимости	1,41±0,09	1,41±0,04	1,40±0,05	1,44±0,12	1,75±0,006 $p1 < 0,01$

Условные обозначения: p – достоверность различий исходных показателей больных и контроля, p1 – достоверность динамики на фоне лечения. В последующей таблице обозначения сходные

Понижение содержания обратимо измененных эритроцитов у наблюдаемых пациентов определило снижение ИОТ за 12 нед. терапии на 33,3%, сохраняясь в последующем на достигнутом уровне до конца лечения.

У больных АГ с НТГ, получавших трандолаприл, в крови неуклонно снижалось количество необратимо измененных эритроцитов, что обеспечивало за год лече-

ния уменьшение ИНОТ на 41,6% при суммарном нарастании ИО на 25,1%, что указывало на достигнутое понижение числа обратимо и необратимо измененных эритроцитов.

Оценка показателей агрегации эритроцитов у больных, получавших трандолаприл, выявила ее постепенное ослабление по мере лечения (табл. 2).

Таблица 2

Показатели агрегации эритроцитов у больных на фоне лечения трандолаприлом

Показатели	Трандолаприл, n=38, M±m				Контроль, n=27, M±m
	исход	4 нед.	12 нед.	52 нед.	
Сумма всех эритроцитов в агрегате	68,2±0,11	62,4±0,16 p1<0,05	56,1±0,11 p1<0,05	51,7±0,10 p1<0,01	42,0±0,12 p<0,01
Количество агрегатов	12,7±0,24	12,1±0,14	11,0±0,09 p1<0,01	10,1±0,06 p1<0,05	9,0±0,07 p<0,01
Количество свободных эритроцитов	152,1±2,65	164,7±1,97 p1<0,05	176,0±0,36 p1<0,01	182,2±0,62 p1<0,05	239,6±0,28 p<0,01
Показатель агрегации	1,33±0,12	1,23±0,17 p1<0,05	1,24±0,06 p1<0,05	1,21±0,07 p1<0,01	1,13±0,16 p<0,01
Процент неагрегированных эритроцитов	42,6±0,09	72,4±0,14 p1<0,01	75,8±0,14 p1<0,05	77,9±0,19 p1<0,05	85,3±0,20 p<0,01
Средний размер агрегата, клеток	5,3±0,06	5,2±0,04	5,1±0,05 p1<0,05	5,1±0,17	4,6±0,07 p<0,01

Так, в результате проведенной терапии у больных отмечено снижение ($p<0,01$) суммы эритроцитов в агрегате, понижение СРА и количества самих агрегатов при постепенном нарастании величины свободно лежащих эритроцитов к 52 нед. терапии до 187,2±0,62 клеток.

Аналогичная направленность динамики отмечена для ПА, достигшего к 52 нед. лечения у больных 1,21±0,07 вследствие снижения за весь период наблюдения на 9,9%. Это сопровождалось у пациентов на фоне лечения постепенным увеличением ПНА, составившим

за 12 нед. лечения 77,9% при дополнительном незначительном его увеличении к 1 году терапии.

Таким образом, у больных АГ с НТГ прием трандолаприла оказывает оптимизирующее влияние на реологические свойства эритроцитов, максимально проявляющееся к 12 нед. терапии с последующей незначительной позитивной динамикой их показателей до года лечения.

Обсуждение

Развитие АГ с НТГ сопровождается сложными обменными сдвигами с неизбежным нарушением реологических свойств эритроцитов [9]. Гемодинамические сдвиги и ослабление АОА плазмы ведет к активации ПОЛ в жидкой части крови, негативно влияя на внешние мембраны эритроцитов [3]. Депрессия ферментов антиокисления красных кровяных телец обуславливает нарастание в них продуктов ПОЛ, что в сочетании с перегруженностью их мембран ХС способствует дополнительному ухудшению их реологических и функциональных свойств. В этой связи у пациентов в кровотоке увеличивается количество обратимо и необратимо измененных форм эритроцитов при снижении дискоцитов. Нарушение цитоархитектоники эритроцитов ведет к повышению агрегатообразования красных кровяных телец [8], существенно ухудшая реологические свойства крови, снижая перфузию внутренних ор-

ганов, и в первую очередь, сердца, утяжеляя тем самым течение АГ и усугубляя НТГ.

Применение у включенных в исследование больных трандолаприла не влияло на липидный состав мембран эритроцитов, сохраняя в них излишнее содержание ХС и тем самым повышенную жесткость при прохождении через микроциркуляторное русло. Вместе с тем применяемая гипотензивная терапия способствовала выраженной активации антиоксидантной защиты жидкой части крови и эритроцитов с ослаблением в них ПОЛ. Достижимые биохимические сдвиги на фоне терапии трандолаприлом сопровождались достоверной позитивной динамикой цитоархитектоники эритроцитов с выраженным снижением содержания их активированных форм, однако, не позволяя достичь уровня здоровых людей. Это сопровождалось понижением агрегационной способности эритроцитов, также не достигшей уровня контроля и не позволившей нормализовать перфузию внутренних органов, сохраняя высокую вязкость крови и недостаточно оптимизировав ее жидкостные свойства, не позволяя устранить риск развития тромбообразования.

Таким образом, применение трандолаприла способно понизить у больных АГ с НТГ выраженность деформационных изменений и агрегационной активности эритроцитов, не позволяя достичь значений

контроля за 52 недели лечения и обеспечить тем самым оптимальную перфузию внутренних органов и эффективную профилактику у них сосудистых осложнений.

Выводы

1. Применение трандолаприла у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе в течение 52 недель способно улучшать биохимические особенности их плазмы и эритроцитов.

2. Прием трандолаприла лицами с АГ и НТГ уменьшает деформируемость и снижает их способность к агрегации, не позволяя данным показателям приблизиться к значениям контроля в течение года наблюдения.

Список литературы

1. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. – Челябинск: Изд-во Челябинского государственного педагогического университета, 2000. – 167 с.
2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. – 1983. – №3. – С. 33-36.
3. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь вчера и сегодня. – М.: Эко-Пресс, 2010. – 117 с.
4. Киселев А.М., Клушков В.С., Сторожок С.А. О механизмах регуляции способности эритроцитов к упругой деформации // Вестник Уральской медицинской академии. – 2006. – Т. 3. – С. 39-40.
5. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Мн.: Изд-во Беларусь, 1982. – 367 с.
6. Кубатиев А.А., Андреев А.А. Перекииси липидов и тромбоз // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. – 1979. – № 5. – С. 414-417.
7. Медведев И.Н., Гамолина О.В. Гемостаз и его коррекция гипотензивными средствами у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе. – М., 2009. – 185 с.
8. Назаров С.Б. Закономерности развития эритрона белых крыс в пренатальном и раннем постнатальном онтогенезе: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 1995. – 47 с.
9. Симоненко В.Б., Фисун А.Я., Брижан М.В. Метаболический синдром: современные подходы к диагностике и методы лечения // Военно-медицинский журнал. – 2004. – Т. CCCXXV, №7. – С. 16-22.
10. Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В., Горшкова Т.В., Петунина Н.А., Оль Т.Л., Прохуровская М.А., Шубин С.И. Применение методов морфометрии и статического анализа в морфологических исследованиях. – Куйбышев: Куйбышевское книжное издательство, 1982. – 46 с.
11. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лабораторное дело. – 1991. – №10. – С. 9-13.
12. Schmith J.B., Ingerman C.M., Silver M.J. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin production by human platelet // J. Lab. Clin. Med. – 1976. – Vol. 88 (1). – P. 167-172.

Рецензенты:

Громнацкий Н.И., д.м.н., профессор, кафедры терапии №2 Курского государственного медицинского университета;

Смахтин Н.Ю., д.б.н., профессор, кафедры биохимии Курского государственного медицинского университета.

**RHEOLOGICAL PROPERTIES OF RED BLOOD CELLS
IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH DISORDERS OF GLUCOSE
METABOLISM WHEN RECEIVING TRANDOLAPRIL**

Medvedev I.N., Gamolina O.V.

*Kursk institute of social education (branch) of the Russian state social university,
Kursk, e-mail: kiso@046.ru*

The purpose of the work was to study the possibility of correcting violations of the rheological properties of red blood cells in hypertensive patients with disorders of glucose metabolism with long-term use trandolapril.

The use of trandolapril in hypertensive patients with disorders of glucose metabolism in 52 weeks improved the biochemical properties of plasma and red blood cells of patients. Receiving trandolapril persons with hypertension and impaired glucose metabolism decreased the deformation of red blood cells and reduces their ability to aggregate.

Keywords: rheological properties of red blood cells, arterial hypertension, glucose metabolism, trandolapril